

·临床研究·

替罗非班联合机械取栓治疗脑梗死合并
颅内血管狭窄的疗效观察

洪春永,李清金,曾友福,卢武生,林庆金,韩玉惠

作者单位
厦门大学附属东南
医院神经内科
福建 漳州 363000
收稿日期
2018-08-20
通讯作者
韩玉惠
83323785@qq.com

摘要 目的:探讨替罗非班联合机械取栓治疗超早期脑卒中合并颅内血管狭窄的有效性及安全性。**方法:**将 80 例超早期脑卒中合并颅内血管狭窄患者随机分为治疗组和对照组各 40 例,对照组单用机械取栓治疗,治疗组给予替罗非班联合机械取栓。治疗前后分别测定血液流变学参数,进行神经功能缺损程度评分对比及疗效对比,同时观察不良反应发生率。**结果:**治疗后,治疗组的神经功能缺损评分均显著低于对照组($P < 0.01$),治疗组的好转率显著高于对照组($P < 0.01$)。治疗组的血液流变学指标与对照组相比有明显改善($P < 0.01$)。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**对超早期脑卒中合并颅内血管狭窄患者应用替罗非班联合机械取栓进行治疗,可安全有效地改善神经功能缺损情况。

关键词 替罗非班;机械取栓;颅内血管狭窄;超早期;脑卒中

中图分类号 R741;R741.05;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssngcj.2019.09.013

洪春永,李清金,曾友福,等.替罗非班联合机械取栓治疗脑梗死合并颅内血管狭窄的疗效观察[J].神经损伤与功能重建,2019,14(9):472-473,476.

急性缺血性脑卒中的血管再通治疗先后经历静脉溶栓、动脉溶栓、球囊或支架成形、机械取栓及联合治疗等多种方式^[1],尤其是错过静脉溶栓时间窗,机械取栓成为急性缺血性脑卒中血管再通治疗的良好补充。然而,大多研究显示机械取栓后血管再通率约 80%^[2,3],尤其是颅内血管狭窄患者出现血管再闭塞的风险较高。因此,如何防治颅内血管狭窄的缺血性脑卒中患者机械取栓后出现再闭塞,对于提高机械取栓治疗的有效性和安全性具有重要的指导意义。本研究选择替罗非班联合机械取栓治疗超早期缺血性脑卒中患者,与单纯使用机械取栓进行对比分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2015 年 1 月至 2017 年 12 月我院神经内科收住院的超早期缺血性脑卒中合并颅内血管狭窄患者 80 例,男 52 例,女 28 例;年龄(62.84±8.72)岁。纳入标准:诊断标准符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》公布的急性缺血性脑卒中诊断标准^[4];年龄 80 岁内;初次发病 6 h 内,椎基底动脉系统急性卒中可延长至 12 h;头部 CT 检查排除颅内出血,无大面积梗死的早期影像学表现;神经功能缺损症状与体征持续 >1 h,且病情严重;入院时美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale,NIHSS)评分为 10~24 分。随机分为 2 组各 40 例:①对照组,男 28 例,女 12 例;年龄(63.32±8.76)岁;②治疗组,男 24 例,女 16 例;年龄(62.35±8.67)岁。2 组年龄、性别及 NIHSS 评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

2 组入院后即行头部 CT 排除脑出血,化验血常规、凝血四项、肾功能,排除血小板、肾功及凝血异常,术前免疫检查排除传染性疾病,均给予降压、降颅压、改善微循环等对症支持治疗。治疗组在 6 h 内给予替罗非班注射液(2.5 mg,溶于 0.9%氯化钠注射液 40 mL,取其中 20 mL 动脉内推注),同时闭塞动脉 Solitaire 支架机械取栓,动脉机械取栓后(余下替罗非班注射液于 15 min 内微量泵泵入),并给予替罗非班注射液[负荷剂量为 0.4 μg/(kg·min),30 min 内微量泵静脉内泵入,继以维持剂量 0.1 μg/(kg·min)微量泵静脉内泵入],应用 24~48 h。动脉机械取栓后 21 d 复查头部 CT,怀疑有出血停止应用。2 组于治疗后 21 d 进行神经功能缺损评分,动态复查头部 CT 检查,密切观察有关颅内出血及其他内脏出血等并发症。

1.3 疗效评定

治疗后 21 d 对 2 组进行疗效评估。依据 1996 年全国第四届脑血管病会议制定的神经功能缺损程度评分标准:0~15 分为轻度功能缺损;16~30 分为中度功能缺损;31 分以上为重度功能缺损。基本痊愈:功能缺损总分减少 90%~100%,病残程度为 0 级;显著进步:功能缺损总分减少 46%~90%,病残程度为 1~3 级;进步:神经功能缺损总分减少 18%~45%;无效:功能缺损总分 <10%;恶化:神经功能缺损增加 18%以上^[5]。2 组治疗前后监测血液流变学指标。观察 2 组疗程中不良反应。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计软件包进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验或方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组神经功能缺损评分比较

2组治疗21 d后神经功能缺损程度较治疗前改善($P<0.05$),以治疗组改善更明显,2组治疗后比较有显著性差异($P<0.01$),见表1。

表1 2组治疗前后神经功能缺损评分情况($\bar{x}\pm s$)

分组	例数	治疗前	治疗后
对照组	40	21.45±7.70	14.46±7.85 ^①
治疗组	40	21.33±7.31	8.34±7.52 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.01$

2.2 2组疗效比较

对照组痊愈13例,显著好转12例,好转6例,无效及恶化9例,好转率77.5%;治疗组痊愈15例,显著好转13例,好转10例,无效及恶化2例,好转率95.0%;2组差异有统计学意义($\chi^2=5.17, P=0.02$)。

2.3 2组治疗前后血液流变学指标比较

治疗后,对照组的指标与治疗前对比差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组的血液流变学指标与治疗前相比有明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$),且与对照组比较有显著性差异($P<0.01$),见表2。

2.4 2组不良反应发生比较

对照组发生消化道出血2例,鼻出血1例,不良反应发生率为7.5%;治疗组发生牙龈出血1例,无症状性脑出血1例,不良反应发生率为5.0%;2组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

近年来研究发现,在超早期缺血性脑卒中采用Solitaire支架机械取栓治疗有一定疗效,但仍存在血管再通率偏低及再通后闭塞的问题^[6],且临床疗效欠满意,究其原因可能与血管再通后血栓再生有密切关系。如何提高急性缺血性脑卒中患者的血管再通率,防止机械取栓后血管再通后再次闭塞,改善脑卒中预后,是本研究的出发点。目前笔者认识到血小板活化并与多种配体结合是引起血小板聚集的最后共同通路。因此,防止血栓形成的关键是抑制血小板的活化、粘附和聚集,打破血小板聚集的连锁反应^[7]。

血小板聚集可作为血栓形成的核心,血小板表面糖蛋白GP II b/III a受体与纤维蛋白原结合可诱导GP II b/III a受体发生构象变化,即血小板活化,使II b/III a受体与纤维蛋白原的亲

和力显著增加。纤维蛋白原可沉积于血管壁,并诱导平滑肌细胞向血管内膜迁移,形成斑块内的泡沫细胞,同时还会对血管内皮细胞造成损伤,加速动脉粥样斑块形成,并影响局部斑块稳定性^[8]。有研究显示纤溶酶降解纤维蛋白原,裂解多个凝血因子,进而溶解血栓,发挥溶栓作用^[9]。替罗非班通过抑制GP II b/III a与纤维蛋白原的特异性结合^[10],抑制纤维蛋白原在血小板间形成间桥,阻止血栓的再形成。本研究结果显示替罗非班可使脑卒中患者的纤维蛋白原明显下降,裂解相关凝血因子,纤溶活性明显增强,从而发挥预防脑血管内血栓形成的作用。有研究表明,血浆纤维蛋白原水平越高者,血栓形成、斑块破裂的发生率也越高^[11],脑卒中发生风险越高^[12]。本研究一方面通过Solitaire支架机械取栓,另一方面通过替罗非班注射液机械取栓前后动脉内泵入,使之抑制血小板的活化、粘附和聚集,阻止血小板II b/III a受体与纤维蛋白原结合,降低纤维蛋白原含量,从而最大限度防止血栓再形成的作用。此外,纤维蛋白原可使血小板凝聚并使其沉积于血管壁,降低纤维蛋白降解率,影响血流动力学,增加血液黏度^[13],促使机体处于高凝状态,引起血栓^[14]。本研究结果显示治疗组的血浆粘稠度、全血高切均低于对照组,提示替罗非班能有效降低血液粘稠度,提高治疗脑卒中的有效率,这与周红^[15]等的研究结果一致。

本研究发现机械取栓联合替罗非班治疗脑梗死不良反应发生率与对照组差异无统计学意义($P>0.05$),这与王育斌等^[16]的研究结果一致,提示替罗非班运用于超急性期脑梗死治疗的安全性较高。因此,替罗非班联合Solitaire支架机械取栓在治疗超早期缺血性脑卒中的过程中既有效且安全,可在临床实践中进一步探索及普及;但由于本研究入选病例数量相对有限,还应进行大规模随机双盲对照实验,进一步研究其有效性及安全性,为临床推广使用提供更高级别的循证依据。

参考文献

- [1] 马朝晖,李贵福,尤劲松,等.机械取栓与动脉溶栓治疗急性脑动脉闭塞单中心回顾性对照研究[J].中国神经精神疾病杂志,2015,41:406-411.
- [2] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2015, 372: 11-20.
- [3] Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection [J]. N Engl J Med, 2015, 372: 1009-1018.
- [4] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2015, 372: 1019-1030.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J].中国医学前沿杂志

表2 2组治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数		全血高切/mpas	血浆粘度/mpas	红细胞压积/%	纤维蛋白原/(g/L)
对照组	40	治疗前	6.12±0.61	2.72±0.51	45.14±3.59	5.73±0.65
		治疗后	5.99±0.85	2.65±0.49	44.91±3.86	5.58±0.61
治疗组	40	治疗前	7.24±0.63	3.76±0.45	47.97±3.21	5.54±0.76
		治疗后	3.19±0.44 ^{①②}	1.02±0.24 ^{①②}	41.61±2.52 ^{①②}	2.12±0.44 ^{①②}

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.01$

等,具有收缩鼻黏膜、扩充通道、减少并发症等效果^[10]。神经内镜的临床应用大大提高了光学技术的视野范围,实现了近视距、多视角的术野观察效果,对鞍区或海绵窦侵袭的肿瘤及组织观察效果更佳,弥补了显微镜成像的空间狭隘^[11]。本研究通过多名手术医师协同手术操作,可提高动态手术视野质量,改善手术效率,为内镜操作提供了三维观察视觉条件。但是作为精细光学成像设备,神经内镜的应用需要多名医师在较狭窄的鼻腔通道内协同操作和配合进行,因此内镜下单鼻孔经蝶垂体微创术需要具备长期培训经历且技术成熟的临床医师高度配合完成^[12]。通过本研究结果可知,观察组总有效率为93.33%,显著高于对照组(80%),可见内镜下单鼻孔经蝶垂体微创术的有效性。

垂体腺瘤作为鞍区比较敏感的肿瘤结构,术后并发症比较常见的有脑脊液侧漏、感染、出血、鼻腔黏连或穿孔等。单鼻孔经蝶垂体切除过程中往往有鞍隔损伤或冲击,肿瘤剔除过程中对与之相连的蛛网膜亦有撕裂或破损风险,从而形成脑脊液侧漏^[13]。另外术中鞍隔的牵拉或术后鞍隔塌陷成为颅内感染或出血的直接因素,作为大型颅内手术,肿瘤包膜、大血管等的破裂也是颅内出血的危险存在^[14]。本研究采用神经内镜辅助手术操作,一定程度上提高手术视野精确性,降低肿瘤探查和剔除的盲目性,更精确地保留正常垂体组织,更完整地分离肿瘤组织和结构,且提高肿瘤切除效果;同时神经内镜辅助减少术中机械操作,无需剥离鼻中隔及分离黏膜,术后创伤低,恢复时间短。

综上所述,内镜下单鼻孔经蝶垂体微创术效果显著,可有效降低手术时间、住院时间和术中出血量,且并发症发生率和复发率较低,具有较高的安全性。

参考文献

- [1] 王栋梅,王琴. 显微手术治疗侵袭型垂体腺瘤对于患者远期日常生活活动能力的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24: 766-769.
- [2] Zheng WJ, Zhang XJ, Ji T, et al. Neuroendoscopic endonasal management of cerebrospinal fluid rhinorrhea[J]. J Craniofacial Surg, 2015, 26: 459-463.
- [3] 于凯. 显微镜下经单鼻孔蝶窦入路微创手术切除垂体瘤的效果分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14: 47-47.
- [4] 黄文辉,曾白云,肖仕印. 经鼻蝶不同微创手术方式用于垂体瘤治疗的效果研究[J]. 癌症进展, 2017, 15: 159-161.
- [5] 郑文键,李维平,纪涛,等. 神经内镜经鼻蝶入路垂体瘤切除术的临床疗效和并发症分析[J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14: 609-613.
- [6] 徐耀端. 垂体瘤采用内镜经鼻蝶入路手术治疗的临床研究[J]. 中外医疗, 2016, 35: 81-82.
- [7] Wen G, Tang C, Zhong C, et al. Monostril versus Binostril Endoscopic Transsphenoidal Approach for Pituitary Adenomas: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. PloS One, 2016, 11: e0153397.
- [8] Guvenc G, Kizmazoglu C, Pinar E, et al. Outcomes and Complications of Endoscopic Versus Microscopic Transsphenoidal Surgery in Pituitary Adenoma[J]. J Craniofacial Surg, 2016, 27: 1015-1020.
- [9] Yang JH, Huang GD, Ji T, et al. Endoscopic endonasal surgery treatment strategies for invasive pituitary adenoma: analysis of four approaches[J]. World Neurosurg, 2018, 115: 5-13.
- [10] 刘岱,吉华平. 肿瘤切除术联合卡莫司汀缓释植入剂治疗高级别胶质瘤的临床研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25: 429-433.
- [11] 张沥元,邓侃,张毅,等. 内镜下经鼻蝶入路切除垂体腺瘤的疗效及学习曲线分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96: 1485-1488.
- [12] Alzhrani G, Sivakumar W, Park MS, et al. Delayed Complications After Transsphenoidal Surgery for Pituitary Adenomas.[J]. World Neurosurg, 2018, 109: 233-241.
- [13] Conrad J, Ayyad A, Wüster C, et al. Binostril versus monostril approaches in endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: clinical evaluation and cadaver study[J]. J Neurosurg, 2016, 125: 334-345.
- [14] Liu Y, Feng M, Yao Y, et al. Cryptococcal meningitis after transnasal transsphenoidal pituitary microsurgery of ACTH-secreting pituitary adenoma: A case report[J]. Medicine, 2017, 96: e7124.

(本文编辑:王晶)

(上接第473页)

(电子版), 2010, 2: 50-69.

[6] 全国第四届脑血管学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29: 381-383.

[7] 黄浩, 骆翔. 急性缺血性脑卒中机械取栓治疗研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1759.r.20171208.1331.001.html>.

[8] 李珂, 张继中, 张钦昌, 等. 国产替罗非班在急性进展性脑梗死治疗中的应用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20: 117-118.

[9] 郑瑞民. 急性脑梗死患者超敏C-反应蛋白和纤维蛋白原水平的变化及临床意义[J]. 当代临床医刊, 2018, 31: 3918-3919.

[10] 徐楷, 赵存瑞, 陈入菲, 等. 瑞替普酶联合替罗非班对老年急性心肌梗死患者微循环和凝血功能的影响[J]. 中国医药导报, 2017, 14: 130-134.

[11] 李江涛, 尹永锋, 刘荣丽, 等. 早期应用替罗非班治疗急性脑梗死的疗效与安全性分析[J]. 首都食品与医药, 2018, 18: 47-47.

[12] Mauriello A, Sangiorgi G, Palmieri G, et al. Hyperfibrinogenemia is associated with specific histocytological composition and complications of atherosclerotic carotid plaques in patients affected by transient ischemic attacks [J]. Circulation, 2000, 7: 744-750.

[13] 陈晓, 韩利蓉. 急性脑梗死患者血浆纤维蛋白原和D-二聚体水平的检测及临床意义[J]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 6: 635-637.

[14] 李慎军, 程明, 唐吉刚, 等. 急性脑梗死患者血纤维蛋白原水平与预后关系的研究[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15: 177-182.

[15] 魏东, 杨宗军, 王晓晶. 急性脑梗死患者血清超敏C-反应蛋白和纤维蛋白原检测的临床意义[J]. 山东医药, 2018, 58: 77-79.

[16] 周红. 替罗非班对冠状动脉介入治疗患者血液流变学的影响研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10: 48, 322.

[17] 吕娟, 王润青. 替罗非班治疗进展性缺血性卒中的疗效和安全性观察[J]. 海峡药学, 2018, 30: 142-143.

(本文编辑:王晶)